

# Raccomandazione di vaccinazione anti-COVID-19 per i bambini piccoli tra i 6 mesi e i 4 anni di età

Addendum alla raccomandazione per la vaccinazione anti-COVID-19 pubblicata nel Bollettino UFSP 37/2023 [1].

In data 4. settembre 2023 Swissmedic ha rilasciato per il vaccino *Comirnaty*<sup>®</sup> (BNT162b2; originale, monovalente) per l'immunizzazione attiva ai fini della prevenzione della COVID-19 un'omologazione ordinaria per i bambini piccoli d'età compresa tra 2 e 4 anni e un'omologazione a tempo determinato per i bambini piccoli particolarmente a rischio d'età compresa tra 6 mesi e <2 anni. Ogni dose di questo vaccino contiene 3 µg di mRNA modificato a livello dei nucleosidi che codifica la proteina Spike del virus SARS-CoV-2 originario (wild type). Lo schema di vaccinazione omologato prevede 3 dosi di vaccino, tenendo conto che occorre rispettare un intervallo minimo di 3 settimane tra la prima e la seconda dose e uno di 8 settimane tra la seconda e la terza dose.

Il 18 settembre 2023 è stato omologato anche il vaccino *Spikevax*<sup>®</sup> (mRNA1273; originale, monovalente) per i bambini piccoli d'età compresa tra 2 e 5 anni e un'omologazione a tempo determinato per i bambini piccoli particolarmente a rischio d'età compresa tra 6 mesi e <2 anni. Ogni dose di questo vaccino contiene 25 µg di mRNA modificato a livello dei nucleosidi che codifica la proteina Spike del virus SARS-CoV-2 originario (wild type). Lo schema di vaccinazione omologato prevede 2 dosi di vaccino, tenendo conto che occorre rispettare un intervallo minimo di 2 settimane tra la prima e la seconda dose.

## CARICO DI MALATTIA DELLA COVID-19

Il rischio di un decorso grave della COVID-19 è di principio molto basso nei bambini piccoli e nei bambini [2–7]. Gli studi indicano che la probabilità di sviluppare una sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini (*multisystem inflammatory syndrome in children*, MIS-C) come complicazione di un'infezione da SARS-CoV-2 è leggermente inferiore nei bambini di età pari o inferiore a 4 anni rispetto ai bambini di età compresa tra 5 e 11 anni [8–10]. Durante le fasi della pandemia tra giugno 2020 e marzo 2022, in Svizzera l'incidenza delle ospedalizzazioni associate alla COVID-19 nella fascia d'età tra 0 e 4 anni era superiore a quella dei bambini e adolescenti tra 5 e 15 anni [11]. Durante le ondate di Omicron (dicembre 2021–marzo 2022) il tasso di incidenza delle ospedalizzazioni nei bambini piccoli tra 0 e 4 anni era di 139 ogni 100 000 abitanti, mentre quello medio di tutte le fasce d'età nello stesso periodo era di 141 ogni 100 000 abitanti [11].

Secondo il sistema sentinella ospedaliero (CH-SUR), nei bambini piccoli tra 0 e 4 anni il tasso di ospedalizzazioni che hanno comportato una degenza in un reparto di cure intense durante le ondate di Delta e Omicron (21.6.2021–3.3.2022) è stato nettamente inferiore alla media di tutte le fasce d'età e inferiore al tasso dei bambini e adolescenti tra 5 e 15 anni [11]. Uno studio condotto a livello mondiale ha dimostrato che nei bambini di età inferiore ai 5 anni, la probabilità di ospedalizzazione che comporta una degenza in un reparto di cure intense è diminuita dopo diverse ondate di SARS-CoV-2, ma non la necessità di ventilazione o somministrazione di ossigeno. In confronto, sia il rischio di degenze in reparti di cure intense che la necessità di ventilazione o somministrazione di ossigeno sono diminuiti nei bambini di età compresa tra 5 e 11 anni [12]. La discrepanza tra l'incidenza delle ospedalizzazioni e il basso tasso di degenze in reparti di cure intense rispetto alla popolazione complessiva si spiega con il fatto che i bambini piccoli spesso vengono ricoverati non a causa della COVID-19, ma con la COVID-19. In particolare, i neonati (età <1 anno) con febbre vengono spesso ospedalizzati per escludere un'infezione batterica invasiva. Per questa ragione, il tasso di ospedalizzazione nei bambini piccoli <1 anno è meno o per nulla correlato al grado di gravità della COVID-19 che nelle persone più anziane [2].

## EFFICACIA DI COMIRNATY<sup>®</sup>

Nel quadro degli studi di omologazione, in analisi di immunobridging sono stati esaminati sia il rapporto dei valori medi (*geometric mean ratio*, GMR) di titoli anticorpali in grado di neutralizzare il SARS-CoV-2 (*geometric mean titres*, GMTs) sia la sieroriposta (definita come il raggiungimento di un aumento pari a 4 volte gli anticorpi neutralizzanti al 50% [NT50]). I criteri per l'immunobridging sono stati soddisfatti, sia per i GMR che per la sieroriposta, in entrambe le fasce d'età (da 6 mesi a <2 anni e da 2 a 4 anni) ([13], [informazione professionale](#)). Dalle analisi di immunobridging è emerso che la sieroriposta dopo 3 dosi (ciascuna contenente 3 µg di BNT162b2) nei bambini piccoli d'età compresa tra 6 mesi e 4 anni senza precedente infezione da SARS-CoV-2 documentata è stata almeno altrettanto forte della risposta immunitaria nelle persone di 16–25 anni che in precedenza avevano ricevuto 2 dosi (ciascuna contenente 30 µg di BNT162b2).

Nello studio di omologazione condotto da Pfizer/BioNTech è stata osservata un'efficacia (*vaccine efficacy*) del 73,2 % (IC 95 %: 43,8–87,6 %) 7 giorni dopo la terza dose nei bambini piccoli d'età compresa tra 6 mesi e 4 anni senza precedente infezione da SARS-CoV-2 documentata. Il gruppo vaccino era composto da 873 partecipanti e quello placebo da 381 (rapporto randomizzato 2:1), fra i quali si sono verificati in totale soltanto 34 casi. Al momento dello svolgimento dello studio la variante circolante predominante era Omicron ([13], [informazione professionale](#)). Dati di efficacia per le sottovarianti di Omicron attualmente in circolazione (famiglia XBB e più recenti) non sono disponibili.

L'efficacia del vaccino (*vaccine effectiveness*, VE) ai fini della protezione da una consultazione di un pronto soccorso associata alla COVID-19 è stata esaminata in studi di osservazione condotti negli Stati Uniti su 81 077 bambini (4642 pazienti e 76 435 pazienti di controllo) nella fascia d'età tra 6 mesi e 4 anni. A distanza di 14–59 giorni dalla seconda dose la VE era del 46 % e a distanza di 14–59 giorni dalla terza dose del 70 % [14]. Ulteriori studi di osservazione negli Stati Uniti hanno mostrato che 3 dosi offrono una protezione da un'infezione da SARS-CoV-2 sintomatica per almeno 4–5 mesi [15, 16].

#### EFFETTI INDESIDERATI DELLA VACCINAZIONE (EIV)

La sicurezza e la tollerabilità di *Comirnaty*<sup>®</sup> sono state esaminate in uno studio di fase clinica 3 ([informazione professionale](#)). In 570 bambini piccoli d'età compresa tra 6 mesi e <2 anni (386 partecipanti hanno ricevuto *Comirnaty*<sup>®</sup>, 184 un placebo), durante il monitoraggio (monitoraggio mediano = 1,3 mesi) dopo 3 dosi di vaccino (ciascuna contenente 3 µg di BNT162b2) sono stati osservati con maggior frequenza i seguenti EIV: irritabilità (>60 %), calo dell'appetito (>30 %), dolore alla pressione del punto di inoculazione (>20 %) o arrossamenti nel punto di inoculazione e febbre (>10 %).

In 886 bambini d'età compresa tra 2 e 4 anni (606 partecipanti hanno ricevuto *Comirnaty*<sup>®</sup>, 280 un placebo), durante il monitoraggio (monitoraggio mediano = 1,4 mesi) dopo 3 dosi di vaccino (ciascuna contenente 3 µg di BNT162b2) sono stati osservati con maggior frequenza i seguenti EIV: dolori nel punto di inoculazione (>40 %), stanchezza (*fatigue*, >40 %), arrossamenti nel punto di inoculazione e febbre (>10 %).

Nel quadro dello studio clinico non sono stati segnalati casi di miocardite o pericardite, né di sindrome infiammatoria multisistemica pediatrica (MIS-C) o di anafilassi da vaccino [13].

Dati relativi a studi di osservazione condotti negli Stati Uniti confermano il profilo degli effetti collaterali senza evidenziare nuovi segnali di sicurezza [17, 18].

#### RACCOMANDAZIONE DI VACCINAZIONE

Considerato il basso rischio di un decorso grave della COVID-19, **per i bambini piccoli (che non sono affetti da una grave immunodeficienza) tra i 6 mesi e i 4 anni di età non è formulata alcuna raccomandazione di vaccinazione anti-COVID-19**. Ciò corrisponde peraltro a quanto vale per i bambini e gli adolescenti d'età compresa tra 5 e 15 anni [1].

**Soltanto per i bambini piccoli tra i 6 mesi e i 4 anni affetti di età da una grave immunodeficienza è raccomandata la vaccinazione anti-COVID-19 con dosi di *Comirnaty*<sup>®</sup> da 3 µg (SARS-CoV-2 originale, vaccino pediatrico), se disponibile<sup>1</sup>.** Lo schema di vaccinazione raccomandato prevede 3 dosi di vaccino, tenendo conto che occorre rispettare un intervallo minimo di 4 settimane tra la prima e la seconda dose e uno di 8 settimane tra la seconda e la terza dose.

Questa raccomandazione di vaccinazione si applica indipendentemente dal fatto che si sia già avuta una (o più) infezione (o infezioni) con SARS-CoV-2. La vaccinazione deve essere eseguita almeno 6 mesi dopo l'ultima infezione da SARS-CoV-2 nota.

Sono considerate persone con grave immunodeficienza quelle che, al momento della vaccinazione anti-COVID-19, erano sottoposte a uno dei seguenti trattamenti immunosoppressori o soffrivano di una delle seguenti malattie:

- deplezione dei linfociti B (p. es. rituximab, ocrelizumab, ciclofosfamide);
- chemioterapia ad alto dosaggio;
- terapia corticosteroidica con  $\geq 20$  mg equivalenti di prednisone/giorno, >2 settimane;
- terapia combinata con diversi medicinali immunosoppressori;
- altre terapie che causano un'immunosoppressione grave (p. es. micofenolato, ciclosporine, inibitori della Janus chinasi e simili);

nonché

- persone prima o dopo un trapianto di un organo solido;
- persone affette da un'immunodeficienza congenita con una funzione cellulare limitata dei linfociti B e T (p. es. immunodeficienza comune variabile (CVID), linfocitopenia CD4 idiopatica e simili);
- pazienti con un'infezione da HIV e linfociti CD4<sup>+</sup> <200/µl;
- pazienti in dialisi (emodialisi e dialisi peritoneale);
- pazienti con altre patologie che comportano una grave immunodeficienza equiparabile.

1 *Spikevax*<sup>®</sup> 25 µg è omologato da Swissmedic per i bambini di 0,5–5 anni. Siccome tuttavia in questa fascia d'età i dati sull'efficacia e sulla sicurezza sono limitati, per i bambini di 0,5–5 anni non è stata formulata alcuna raccomandazione.

Per quanto riguarda il termine di vaccinazione, le raccomandazioni sono le stesse di altre vaccinazioni in persone affette da immunodeficienza grave, come descritto per la vaccinazione COVID-19 nel capitolo 5.1.3 delle direttive e raccomandazioni per la vaccinazione COVID-19 [19].

### RACCOMANDAZIONE DI VACCINAZIONE NEL CONFRONTO INTERNAZIONALE

Anche in diversi Paesi europei (p. es. Germania [20], Francia [21] e Regno Unito [22]) non è formulata alcuna raccomandazione di vaccinazione anti-COVID-19 per i bambini piccoli senza fattori di rischio, poiché la probabilità di un decorso grave della COVID-19 in questa fascia d'età è molto bassa.

#### Bibliografia

- 1 Ufficio federale della sanità pubblica UFSP e Commissione federale per le vaccinazioni CFV. Raccomandazione di vaccinazione anti-COVID-19: (validità dal 02.10.2023). Available from: <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/it/dokumente/mt/k-und-i/aktuelle-ausbrueche-pandemien/2019-nCoV/covid-19-impfempfehlung-herbst-2022.pdf.download.pdf/raccomandazione-di-vaccinazione-anti-covid-19.pdf>.
- 2 Merckx J, Morris SK, Bitnun A, Gill P, El Tal T, Laxer RM et al. Infants hospitalized for acute COVID-19: disease severity in a multi-center cohort study. *European journal of pediatrics* 2022;181(6):2535–9. 10.1007/s00431-022-04422-x.
- 3 Bhopal SS, Bagaria J, Olabi B, Bhopal R. Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality. *The Lancet. Child & adolescent health* 2021;5(5):e12–e13. 10.1016/S2352-4642(21)00066-3.
- 4 O'Driscoll M, Ribeiro Dos Santos G, Wang L, Cummings DAT, Azman AS, Paireau J et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature* 2021;590(7844):140–5. 10.1038/s41586-020-2918-0.
- 5 Thors V, Bjornsdottir KL, Love T, Haraldsson A. SARS-CoV-2 Infections in Icelandic Children: Close Follow-up of All Confirmed Cases in a Nationwide Study. *The Pediatric infectious disease journal* 2022;41(10):835–40. 10.1097/INF.0000000000003626.
- 6 Williams P, Koirala A, Saravanos GL, Lopez LK, Glover C, Sharma K et al. COVID-19 in New South Wales children during 2021: severity and clinical spectrum. *The Medical journal of Australia* 2022;217(6):303–10. 10.5694/mja2.51661.
- 7 Jank M, Oechsle A-L, Armann J, Behrends U, Berner R, Chao C-M et al. Comparing SARS-CoV-2 variants among children and adolescents in Germany: relative risk of COVID-19-related hospitalization, ICU admission and mortality. *Infection* 2023:1–11. 10.1007/s15010-023-01996-y.
- 8 Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine* 2020;383(4):334–46. 10.1056/NEJMoa2021680.
- 9 Rhedin S, Lundholm C, Horne A, Smew AI, Osvald EC, Haddadi A et al. Risk factors for multisystem inflammatory syndrome in children – A population-based cohort study of over 2 million children. *The Lancet Regional Health - Europe* 2022;19:100443. 10.1016/j.lanpe.2022.100443.
- 10 Payne AB, Gilani Z, Godfred-Cato S, Belay ED, Feldstein LR, Patel MM et al. Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among US Persons Infected With SARS-CoV-2. *JAMA network open* 2021;4(6):e2116420–e2116420. 10.1001/jamanetworkopen.2021.16420.
- 11 Ufficio federale della sanità pubblica UFSP e Commissione federale per le vaccinazioni CFV. Carico di malattia della COVID-19 (stato: giugno 2022). Available from: <https://www.bag.admin.ch/bag/it/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/novel-cov/information-fuer-die-aerzteschaft/dokumente-fuer-gesundheitsfachpersonen.html>.
- 12 Zhu Y, Almeida FJ, Baillie JK, Bowen AC, Britton PN, Brizuela ME et al. International Pediatric COVID-19 Severity Over the Course of the Pandemic. *JAMA pediatrics* 2023;177(10):1073–84. 10.1001/jamapediatrics.2023.3117.
- 13 Muñoz FM, Sher LD, Sabharwal C, Gurtman A, Xu X, Kitchin N et al. Evaluation of BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children Younger than 5 Years of Age. *The New England journal of medicine* 2023;388(7):621–34. 10.1056/NEJMoa2211031.
- 14 Link-Gelles R, Ciesla AA, Rowley EAK, Klein NP, Naleway AL, Payne AB et al. Effectiveness of Monovalent and Bivalent mRNA Vaccines in Preventing COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters Among Children Aged 6 Months–5 Years – VISION Network, United States, July 2022–June 2023. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2023;72(33):886–92. 10.15585/mmwr.mm7233a2.
- 15 Lin D-Y, Xu Y, Gu Y, Zeng D, Wheeler B, Young H et al. Effects of COVID-19 vaccination and previous SARS-CoV-2 infection on omicron infection and severe outcomes in children under 12 years of age in the USA: an observational cohort study. *The Lancet. Infectious diseases* 2023. 10.1016/S1473-3099(23)00272-4.
- 16 Fleming-Dutra KE, Ciesla AA, Roper LE, Smith ZR, Miller JD, Accorsi EK et al. Preliminary Estimates of Effectiveness of Monovalent mRNA Vaccines in Preventing Symptomatic SARS-CoV-2 Infection Among Children Aged 3–5 Years - Increasing Community Access to Testing Program, United States, July 2022–February 2023. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2023;72(7):177–82. 10.15585/mmwr.mm7207a3.
- 17 Hause AM, Marquez P, Zhang B, Myers TR, Gee J, Su JR et al. COVID-19 mRNA Vaccine Safety Among Children Aged 6 Months–5 Years – United States, June 18, 2022–August 21, 2022. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2022;71(35):1115–20. 10.15585/mmwr.mm7135a3.
- 18 Toepfner N, Meißner WCG von, Strumann C, Drinka D, Stuppe D, Jorczyk M et al. Comparative Safety of the BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine vs Other Approved Vaccines in Children Younger Than 5 Years. *JAMA network open* 2022;5(10):e2237140. 10.1001/jamanetworkopen.2022.37140.
- 19 Ufficio federale della sanità pubblica UFSP e Commissione federale per le vaccinazioni CFV. Direttive e raccomandazioni: Raccomandazione per la vaccinazione anti-COVID-19: Disponibile a partire da ottobre 2023 su [www.bag.admin.ch/covid-19-documenti-professionisti-della-salute](http://www.bag.admin.ch/covid-19-documenti-professionisti-della-salute).
- 20 Robert Koch-Institut (RKI). Impfung bei Kindern und Jugendlichen (Stand: 18.9.2023): FAQ [2023 Oct 14]. Available from: [https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/FAQ\\_Liste\\_Impfung\\_Kinder\\_Jugendliche.html#:~:text=F%C3%BCr%20gesunde%20Kinder%20und%20Jugendliche,Nutzen%2DAbw%C3%A4gung%20mittlerweile%20anders%20aus](https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/FAQ_Liste_Impfung_Kinder_Jugendliche.html#:~:text=F%C3%BCr%20gesunde%20Kinder%20und%20Jugendliche,Nutzen%2DAbw%C3%A4gung%20mittlerweile%20anders%20aus).
- 21 Haute Autorite de Sante (HAS). Avis n°2022.0064/AC/SESPEV du 15 décembre 2022 du college de la Haute Autorite de sante relatif a la vaccination des enfants de 6 mois a 4 ans a risque de formes severes de Covid-19 ou appartenant a l'entourage des personnes immunodeprimees [2023 Oct 14]. Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-12/avis\\_n2022.0064.ac\\_sespev\\_du\\_15\\_decembre\\_2022\\_du\\_college\\_de\\_la\\_has\\_relatif\\_a\\_la\\_vaccination\\_des\\_enfants\\_de\\_6\\_mois\\_a\\_4\\_ans\\_a\\_.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-12/avis_n2022.0064.ac_sespev_du_15_decembre_2022_du_college_de_la_has_relatif_a_la_vaccination_des_enfants_de_6_mois_a_4_ans_a_.pdf).
- 22 Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). COVID-19 vaccination of children aged 6 months to 4 years: JCVI advice, 9 December 2022 (updated 26 April 2023): Updated 3 May 2023 [Independent Report] [2023 Oct 14]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccination-of-children-aged-6-months-to-4-years-jcvi-advice-9-december-2022/covid-19-vaccination-of-children-aged-6-months-to-4-years-jcvi-advice-9-december-2022>.